

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 89

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Géza KLEIN

Né à Blaj (Roumanie), le 5 février 1898

LA

PHOTOSENSIBILITÉ

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Géza KLEIN

Né à Blaj (Roumanie), le 5 février 1898.

LA

PHOTOSENSIBILITÉ

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — DOYEN. . . M. ROGER

LES PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire.	BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PHILIBERT. . . Bactériologie.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie
 VERNE. . . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.

MM.

RETTERRER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.
 N. Pathologie médicale.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU .	Clinique chirurgicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. VAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique dermatologique
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Hommage respectueux.

AU DOCTEUR MARCERON

Chef de Clinique de la Faculté de Paris

*Hommage reconnaissant pour
l'amabilité avec laquelle il m'a
guidé dans ce travail.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Prof. WIDAL (*in memoriam*).

- LÉON BERNARD
- GUILLAIN
- TEISSIER
- TERRIEN

M. le Dr MILIAN, médecin des hôpitaux.

- LOUSTE, médecin des hôpitaux.
- CATHALA, accoucheur des hôpitaux.
- MACÉ, accoucheur des hôpitaux.

PLAN

Introduction.

Mesure de la photosensibilité.

Variations de la photosensibilité.

Dosimétrie et photosensibilité.

Importance d'un étalonnage biologique en actinothérapie.

Photosensibilité et pigmentation (Accoutumance).

Photosensibilisation.

Son usage en thérapeutique.

Accidents de la photosensibilité (photoanaphylaxie, maladies de lumière).

Désensibilisation.

Conclusion.

Bibliographie.

LA PHOTOSENSIBILITÉ

INTRODUCTION

Si on irradie la peau par une source actinique (héliothérapie naturelle ou artificielle) à des doses croissantes, il y aura un moment où on observera une réaction, un érythème actinique, débutant quelques heures après l'irradiation et persistant 1-2 jours. La dose de lumière nécessaire à la production de l'érythème, s'appelle le *seuil d'érythème*.

Si on soumet plusieurs individus à l'irradiation par la même source actinique, on constate de grandes différences individuelles dans les réactions. Un individu peut montrer un fort érythème suivi d'une desquamation intense, tandis qu'un autre, exposé à la même source lumineuse dans les mêmes conditions (même distance et même temps d'irradiation) réagira à peine par un érythème léger, ou ne réagira pas du tout. La première personne est plus *photosensible* que la seconde. Il existe donc de grandes différences de photosensibilité individuelle et c'est cette photosensibilité qui sera l'objet de cette thèse.

Certes, l'influence de la lumière sur l'organisme vivant est très complexe. En dehors de l'action érythémateuse, la lumière agit sur la pression artérielle (la diminue), augmente la calcémie et la phosphatémie, diminue la glycémie, augmente le nombre des leucocytes et des plaquettes sanguines. Ces modifications peuvent même apparaître sans que la peau ait montré une altération quelconque. Il est donc un peu arbitraire de baser l'étude de la photosensibilité sur les réactions de la peau ; on pourrait choisir n'importe lequel des effets de la lumière comme critérium de la photosensibilité. On pourrait donc étudier par exemple la photosensibilité par les modifications de la calcémie après l'irradiation. Mais naturellement il est beaucoup plus simple de juger cette sensibilité par l'érythème qu'on observe facilement sans l'aide du laboratoire. C'est d'ailleurs d'autant plus logique, que d'après la majorité des auteurs l'héliothérapie naturelle et les rayons ultra-violet agissent justement par l'érythème. Un rayonnement qui ne provoquerait pas l'érythème actinique vrai, n'aurait rien des effets biologiques et thérapeutiques des rayons ultra violets.

L'organisme humain peut donc être plus ou moins sensible au rayonnement actinique, ainsi qu'une plaque photographique peut être plus ou moins sensible. Sur une plaque plus sensible il faut poser moins pour obtenir un bon cliché. Pour nous, c'est la même chose. Plus notre photosensibilité est grande, moins sera le temps d'exposition avec une

source lumineuse donnée pour obtenir le même degré d'érythème.

L'analogie va même plus loin : on peut sensibiliser l'organisme humain à l'action de la lumière, ainsi qu'on peut sensibiliser une plaque photographique. Il y a toute une série de substances, surtout les substances fluorescentes, qui abaissent le seuil d'érythème, qui sensibilisent donc l'organisme à la lumière. C'est la *photosensibilisation*, qui joue peut-être un rôle capital dans quelques maladies : pellagre, hydroa, etc.

Il y a même des observations curieuses, qui se multiplient dans ces dernières années, sur de véritables *idiosyncrasies* ou *anaphylaxies* à la lumière. Nous ne ferons qu'effleurer ce sujet, ainsi que les hypothèses par lesquelles les auteurs expliquent les phénomènes de photosensibilisation et les faits analogues.

MESURE DE LA PHOTOSENSIBILITÉ

Si on recherche expérimentalement les différences individuelles de la photosensibilité, il est de toute nécessité de ne comparer entre eux que des faits comparables, ce qui veut dire qu'il faut que la source lumineuse reste la même pendant l'expérience qualitativement et quantitativement. Nous ne pouvons pas comparer un érythème provoqué par une lampe à vapeur de mercure à celui provoqué par une lampe à arc, ni les réactions constatées avec deux lampes à vapeur de mercure différentes.

Il faut que la *dose physique* reste absolument la même, donc que les variations dans les réactions ne puissent avoir autre cause, que la différence individuelle de la photosensibilité. Or la dose physique dépend de la qualité (du spectre) et de l'intensité du rayonnement, du temps de l'irradiation et de la distance entre la source lumineuse et la peau. Comme il n'y a pas deux sources actiniques de spectre et d'intensité absolument identiques, et comme nous ne possédons pas encore une dosimétrie exacte, il faut comparer les effets de la même source sur des individus différents.

Nous avons déjà mentionné la complexité d'action

de la lumière sur l'organisme humain et nous avons souligné tout ce qu'il y a d'arbitraire dans le choix de l'action érythémateuse des rayons ultra-violets comme caractéristique de la photosensibilité. Mais comme l'érythème est une condition même de l'activité thérapeutique de la lumière, ce choix est tout à fait légitime, d'autant plus que les rayons actiniques agissent uniquement dans l'épaisseur de la peau et ne pénètrent pas dans les autres tissus de l'organisme. En outre le pronostic de l'actinothérapie surtout en matière de tuberculose montre un parallélisme marqué avec les réactions de la peau.

Pour rechercher la photosensibilité, les divers auteurs préconisent des méthodes — analogues par le principe — qui ne se différencient l'un de l'autre que par de petits détails. On fait une irradiation d'essai sur petites surfaces à doses progressivement croissantes et on détermine la dose qui suffit et qui est nécessaire pour la production de l'érythème actinique.

Dufestel préconise l'emploi d'une petite planchette de bois qui montre une ouverture de 3 cm. sur 15 cm. Une autre planchette coulissante dans une rainure permet de découvrir progressivement des carrés de 3 cm. de largeur. On irradie d'une distance connue en faisant attention que les rayons tombent bien perpendiculairement sur la peau et que le brûleur ait déjà atteint son régime normal. On avance toutes les minutes ou toutes les deux minutes la planchette mobile de 3 cm. et on revoit le sujet

12 heures ou 24 heures plus tard et on note le premier carré qui montre un érythème net. On a ainsi le seuil d'érythème de l'individu. Si pour le traitement on désire un érythème plus intense, ou si on veut atteindre la vésiculation même, on note simplement la dose provoquant la réaction d'intensité désirée et c'est cette dose qu'on appliquera sur toute la surface cutanée.

Saidmann a décrit une grille pour la recherche de la photosensibilité et il a montré encore tout récemment, à l'occasion du 1^{er} Congrès de la lumière de Lausanne, l'intérêt de pratiquer systématiquement avant chaque traitement actinothérapique, la recherche de ce test sensitométrique.

Marceron dans ses recherches sur la photosensibilisation, a utilisé pour l'étalonnage un carton présentant 12 fenêtres de 2×2 cm. et il a irradié la peau de la distance de 50 centimètres. Six fenêtres servaient pour déterminer le seuil d'érythème avec les temps d'irradiation de 10, 20, 30, 40, 50 et 60 secondes et les six autres pour la recherche du seuil de phlycténisation avec respectivement 5, 7, 9, 11, 13 et 15 minutes.

Keller emploie pour son érythème-dosimètre l'irradiation préalable de 5 petites ouvertures. Mais sa méthode se distingue des autres : il fait d'abord par son actinomètre le dosage de la lampe, pour avoir l'unité d'érythème de la lampe (1 H. S. E. = Höhensonnenenheit = unité de soleil d'altitude). Il définit cette dose chimiquement et d'après lui

$3/4$ — 1 H. S. E. donnerait presque toujours un érythème chez des personnes non irradiées. Une fois la lampe dosée, Keller irradie les 5 ouvertures à des doses croissantes de $1/4$, $1/2$, $3/4$, 1 et $1\ 1/2$ de dose d'érythème actinique. Cette méthode, plus scientifique que les autres, est naturellement d'un emploi plus compliqué que les précédentes, mais si elle était exacte, ce serait un grand progrès : on pourrait comparer les différentes sources lumineuses.

Dahlfeld utilise une plaque métallique avec des ouvertures de 2 cm. $\times$ 0,5 cm., qu'il pose sur le ventre au niveau de l'ombilic, quelques centimètres en dehors de la ligne médiane. Il note 24 heures après l'irradiation l'érythème le plus faible de la peau qui montre encore nettement les limites du quadrilatère irradié. Il calcule ensuite la dose nécessaire pour ce seuil d'érythème de la distance d'un mètre en utilisant la loi quadratique, et il appelle l'unité ainsi trouvée un Bio. On a ainsi une unité biologique qui ne nécessite pas une dosimétrie et qui permet de comparer facilement les résultats de l'étalonnage de la photosensibilité.

Mais il ne faut pas penser que cette unité ait chez les individus différents vraiment une équivalence biologique complète. Le seuil d'érythème, le Bio, provoque les teintes les plus différentes chez les sujets, il se développe plus rapidement chez les uns que chez les autres, il disparaît plus ou moins rapidement, la desquamation qu'on observe après est plus ou moins forte. Il y a donc de grandes diffé-

rences qualitatives et l'étalonnage ne se base que sur les différences quantitatives de la photosensibilité. Nous voyons donc que dans la recherche de la photosensibilité il nous manque encore l'unité de mesure de signification biologique absolument identique.

La recherche de la photosensibilité par des irradiations d'essai se base sur la supposition qu'entre cette irradiation d'épreuve et le premier traitement uvétherapique, l'intensité et la qualité des rayons ultraviolets ne montrera aucun changement. Pratiquement c'est le cas, même si le brûleur a fonctionné entre temps pendant quelques heures.

Malgré cela les résultats de cette recherche ne sont qu'approximatifs. Comme Dufestel le remarque, une petite surface présente à doses égales une réaction moins forte qu'une grande. Il y a encore une autre cause d'erreur : l'irradiation localisée faite pour l'étalonnage suffit déjà pour provoquer un début d'accoutumance, elle diminue donc la photosensibilité. Les résultats de l'étalonnage ne sont donc pas d'une exactitude rigoureusement scientifique, mais dans la pratique celle-ci est suffisante pour nous permettre d'éviter les grandes erreurs de dosage.

VARIATIONS DE LA PHOTOSENSIBILITE

Les variations individuelles de la photosensibilité dépendent surtout de la qualité de la peau même. Un épiderme mince, sec, transpirant facilement, une peau pâle ou rousse réagit mieux aux rayons ultra-violets qu'un épiderme épais, gras, une peau pigmentée, transpirant difficilement. C'est surtout l'épaisseur de l'épiderme qui compte. Ainsi par exemple : une peau sèche, pâle ou rousse peut réagir difficilement si l'épiderme est très épais, par contre une peau grasse, pigmentée, peut réagir facilement si l'épiderme est mince.

Comme les blondes et les roux ont souvent un épiderme très mince, on comprend aisément que leur photosensibilité est beaucoup plus grande que celle des bruns. On trouve parfois des différences variant dans la proportion de 1 : 5. Cela montre déjà suffisamment que les prescriptions générales ne peuvent avoir aucune valeur en matière d'actinothérapie. Certes, l'actinologiste de grande expérience sait déjà prévoir les réactions individuelles en examinant soigneusement la peau de ses malades, mais il y a des réactions paradoxales que rien ne permettait de prévoir. Si on veut donc éviter à coup sûr la

surexposition, il faut pratiquer régulièrement la recherche de la photosensibilisation avant l'irradiation.

La photosensibilité dépend certainement du fonctionnement des glandes à sécrétion interne et du système sympathique aussi. Le thyroïde joue un grand rôle : les dysthyroïdiens, hyperthyroïdiens montrent une photosensibilité très marquée. La sensibilité pour l'érythème et pour la pigmentation ne va pas parallèlement ; d'après Pacini les types thyroïdes ont plutôt tendance aux érythèmes, les types surrénales à la pigmentation sans érythème marqué.

L'âge a une influence considérable sur la photosensibilité. Les enfants ne présentent que des réactions atténuées. Pour obtenir l'érythème chez les nourrissons il faut de très grandes doses et la pigmentation est très minime. La faiblesse des réactions cutanées chez les nourrissons dépend certainement de l'hypofonctionnement du système sympathique. Mais ce n'est que la photosensibilité de la peau qui est affaiblie, l'organisme réagit autrement d'une manière prompte à l'irradiation par les rayons ultra-violets. Ainsi les modifications de la calcémie et de la phosphatémie après irradiation sont les plus manifestes chez les nourrissons. Il serait donc logique de contrôler la photosensibilité du nourrisson par les modifications sanguines.

Chez les vieillards la photosensibilité de la peau est par contre plus marquée que chez l'adulte, la dose d'érythème est relativement faible.

La photosensibilité varie énormément suivant les diverses *régions* du corps. D'après les recherches expérimentales de Keller, ces variations régionales sont les suivantes :

Photosensibilité 100-75 % : ventre, poitrine, dos, région lombaire.

— 75-50 % : coude, face externe du bras.

— 50-25 % : cou, front, creux poplité, face post. de la jambe, cuisse.

— moins que 25 % : jambes, mains.

100 % correspond ici à la dose d'érythème actinique (*Höhensonneneinheit*) de Keller, (donc au seuil d'érythème), dose qui, excepté les cas d'idiosyncrasie ou d'hyposensibilité, provoque en général sur le tronc d'une personne non accoutumée à la lumière un léger érythème. Il définit cette dose photochimiquement aussi : elle doit correspondre à un noircissement de 100 de son échelle dans la partie non couverte du papier au chlorure d'argent.

Dufestel arrive à des conclusions analogues, mais il a souvent remarqué la photosensibilité particulière du pli de l'aîne, du pli du coude et des creux poplités, donc des plis de flexion. En général, le tronc et la partie inférieure du visage sont les parties les plus photosensibles du corps.

Ces variations régionales de la photosensibilité sont très importantes à connaître pour l'actinothérapie localisée.

Les différences régionales dépendent probable-

ment de l'accoutumance. Les régions habituellement découvertes sont moins sensibles. D'après Keller la stase veineuse joue un rôle important dans la sensibilité de quelques régions.

PHOTOSENSIBILITÉ ET DOSIMÉTRIE

Nous avons déjà montré que les prescriptions schématiques concernant la première dose et la progression à choisir n'ont aucune valeur en actinothérapie à cause de la photosensibilité individuelle différente.

Nous montrerons dans ce chapitre que ces généralisations sont d'autant plus injustifiées qu'il y a des différences énormes entre l'intensité lumineuse des appareils utilisés, et même entre l'intensité d'un brûleur ancien et neuf. Si par exemple un brûleur donne une lumière 5 fois plus intense qu'un autre — et des différences de cet ordre et même plus grandes ne sont pas rares en pratique — quelle peut être la valeur de la prescription qu'on trouve souvent dans les livres, de commencer par 2 minutes, d'une distance d'un mètre ? Evidemment avec le premier brûleur on donne une dose 5 fois plus forte qu'avec l'autre.

Pour pouvoir comparer les différentes sources actiniques, il faudrait mesurer l'intensité des rayons ultra-violets. Or, disons-le tout de suite, il n'existe pour le moment aucune méthode physique ou chimique qu'on pourrait utiliser pratiquement pour la dosimétrie des rayons actiniques.

Il nous faudrait une méthode basée sur une réaction sensible aux mêmes longueurs d'ondes que la peau humaine. Le degré de la concordance peut être contrôlé de deux manières :

I. — *Méthode du parallélisme* : deux sources différentes devraient donner la même différence pour la réaction dosimétrique que pour l'érythème.

II. — *Méthode des filtres* : si on retient par un filtre approprié une certaine partie des rayons biologiquement actifs, on devrait observer la même différence avec le dosimètre que sur la peau.

Or, les méthodes photochimiques et photophysiques employées en dosimétrie : libération d'iode de ses sels, noircissement du papier au chlorure d'argent, changement de la résistance électrique du sélénium (Actinomètre de Fürstenau, Sélénouvio-mètre de Rio), etc., réagissent certainement sur d'autres parties du spectre que la peau.

D'après Keller la résistance électrique du sélénium varie le plus dans la partie visible du spectre et dans les ultra-violets de grande longueur d'onde. Keller trouve que sa méthode (noircissement d'un papier au chlorure d'argent) et la méthode de Meyer-Behring (libération d'iode) convient encore le mieux à ces deux exigences. Il reconnaît d'ailleurs la plus grande exactitude de la méthode de Meyer-Behring.

Jesionek trouve par contre qu'aucune de ces méthodes n'est encore utilisable en pratique, la courbe de la sensibilité de la réaction dosimétrique ne couvre nullement la courbe des effets biologiques de

la lumière. Jesionek a fait les expériences suivantes :

Expérience I. — Une lampe à vapeur de mercure libère d'une distance de 30 cm. en 30 minutes 6,76 milligrammes d'iode d'un mélange d'acide sulfurique et iodure de potassium (méthode de Meyer-Behring).

Avec un filtre Uviol (perméable à l'ultraviolet entre 3.600 et 2.700 Å.) la même source libère dans les mêmes conditions 1,49 milligrammes d'iode. Donc l'intensité du rayonnement avec ou sans filtre varierait dans la proportion de 1 : 4,5. Par contre pour obtenir le seuil d'érythème, qu'il a eu en 2 minutes sans filtre, il lui fallait une heure avec le filtre Uviol, donc l'efficacité biologique diminuait dans la proportion de 1 : 30.

Expérience II. — Jesionek a pris un brûleur neuf (n° 1) et un brûleur ancien, donc un cas qui se présente journellement dans la pratique. Avec le brûleur n° 1 il a libéré 1.916 milligrammes d'iode, avec le n° 2 : 1,167 milligrammes, toutes les autres conditions étant les mêmes.

D'autre part le seuil d'érythème était avec le brûleur n° 1 une demi-minute, avec le brûleur n° 2, 2 minutes et demi. Pour la réaction dosimétrique l'intensité lumineuse des deux brûleurs varie dans les proportions de 1,6 : 1, pour l'érythème nous trouvons la proportion de 5 : 1. Il y a donc une différence de 200 %.

Le rayonnement de courte longueur d'onde biologiquement seul actif, est donc plus affaibli par le

filtre ou par les impuretés du brûleur que le rayonnement de grande longueur d'onde plus efficace chimiquement que biologiquement.

Les mêmes différences s'observent avec la cellule de sélénium, les appareils de mesure actuels ne permettent donc pas le dosage de l'activité biologique des sources lumineuses, la dosimétrie ne pourrait donc nullement remplacer l'étalonnage biologique.

Conclusion pratique : si on fait la dosimétrie ou si on ne la fait pas, on est forcé à faire un étalonnage biologique sur petite surface pour déterminer la susceptibilité individuelle pour la source lumineuse donnée. On pourra ainsi choisir sans dosimétrie la dose biologique convenable pour la première irradiation.

S'il ne s'agit plus de la première dose, mais de la continuation de l'irradiation, toute la dosimétrie devient encore plus inutile. L'intensité lumineuse de la lampe ne change pas vite, mais la photosensibilité diminue rapidement et nous verrons que l'accoutumance est aussi très différente selon les individus. La question pour l'actinologiste se pose ainsi : quelle première dose vais-je choisir et quelle progression ? Certes, il est très difficile de choisir la dose juste, mais les difficultés proviennent non tant du manque d'une dosimétrie pratiquement utilisable, mais de ce que nos connaissances physiologiques sur l'action de la lumière sont encore incomplètes.

IMPORTANCE DE L'ÉTALONNAGE BIOLOGIQUE

Comme la dosimétrie est tout à fait incapable de nous renseigner sur l'intensité du rayonnement biologiquement actif et comme la photosensibilité individuelle varie dans des proportions considérables (1 : 5) il faut pratiquer avant chaque traitement actinologique l'étalonnage préalable de la peau, si on ne veut pas faire les irradiations au hasard.

On déterminera sur une petite surface le seuil d'érythème de l'individu. En général on commence la série d'irradiations avec ce seuil d'érythème ou avec la moitié de cette dose, et on augmente la dose après la disparition de l'érythème d'une dose d'érythème ou de la moitié pour chaque séance.

L'actinologiste pourra donc ainsi individualiser et il ne donnera pas au hasard ce médicament très actif qu'est la lumière.

Certes, il n'y a pas un parallélisme véritable entre l'action érythémateuse et les autres actions biologiques sur l'organisme, mais l'étalonnage préalable permettra quand même à l'actinologiste d'éviter une grande partie des accidents de l'uvéthérapie.

Nous avons vu que la photosensibilité dépend

des qualités de la peau, du fonctionnement du système sympathique, des glandes à sécrétions internes. Nous verrons qu'elle peut varier d'une manière considérable sous l'influence de substances fort répandues dans le règne animal, végétal et minéral. Il est donc absolument indispensable de choisir dans chaque cas par la recherche de la photosensibilité individuelle la dose qui convient le mieux. On évitera ainsi les réactions trop violentes, les réactions focales, les élévations de température qu'on constate après les trop fortes doses chez les tuberculeux, ce qui a valu tant de critiques à l'actinothérapie.

Si l'individu est hypersensible ou sensibilisé pour la lumière, la réaction violente se fera sur une surface si petite que tout danger pour l'organisme est ainsi écarté.

PHOTOSENSIBILITÉ ET PIGMENTATION ACCOUTUMANCE

Si on a irradié un individu par les rayons ultra-violets à la dose correspondant au seuil d'érythème, on observe un érythème léger 5-6 heures après l'irradiation ; l'érythème dure 1-2 jours et fait place ensuite à une légère pigmentation, Si on fait une nouvelle irradiation en ce moment avec la même dose, on remarquera que celle-ci n'est plus suivie d'érythème. Si on renouvelle l'étalonnage de la photosensibilité, on constatera qu'il faut une dose beaucoup plus grande comme auparavant, à peu près la double, pour obtenir le seuil d'érythème. Une irradiation préalable diminue donc la photosensibilité du sujet ; c'est le phénomène de *l'accoutumance*. C'est l'accoutumance qui nous oblige à augmenter progressivement les doses au cours d'une série d'irradiations. L'accoutumance au cours d'une série est tellement grande, qu'après un certain nombre d'irradiations la photosensibilité du sujet devient pratiquement nulle. Il n'y a donc aucun intérêt de poursuivre indéfiniment les irradiations. Après un certain temps on n'obtiendra plus aucun effet, même avec les doses très grandes, il faut donc interrompre

le traitement. L'étude expérimentale des lois de l'accoutumance est donc très importante, parce que c'est l'accoutumance qui doit régler la progression des doses, le nombre des irradiations dans une série et la longueur des intervalles entre les séries.

Comme au cours de l'irradiation on observe en même temps l'apparition d'une pigmentation d'intensité variable et la diminution de la photosensibilité, il était tout naturel d'établir une relation causale entre ces deux phénomènes. En effet, plusieurs auteurs sont d'avis que l'accoutumance est une conséquence directe de la pigmentation, que pigmentation = accoutumance. D'après ces auteurs le pigment constitue une sorte d'écran imperméable à une partie des rayons actiniques, il faut donc une plus grande dose pour obtenir le même effet qu'avant l'apparition du pigment.

Cette théorie ne peut pas expliquer l'accoutumance parce que certains faits sont absolument contraires à cette hypothèse. D'abord l'accoutumance existe sans pigmentation aussi, les albinos montrent l'accoutumance sans se pigmenter, les plaques de vitiligo s'accoutument aux irradiations, mais ne se pigmentent pas. Le nourrisson ne se pigmente pas et pourtant il y a accoutumance chez lui, parce qu'il faut augmenter les doses au cours du traitement pour obtenir les mêmes modifications sanguines qu'au début. Si on irradie un sujet à très forte dose (10-15 fois la dose d'érythème), on observe un érythème violent, puis la phlycténisation, suivie de

desquamation en larges lambeaux, mais il n'y a pas ou presque pas de pigmentation. Or, la photosensibilité diminue quand même d'une manière considérable.

D'autre part la pigmentation peut exister sans diminution de la photosensibilité. Par exemple : la pigmentation provoquée par les rayons X ne diminue pas la photosensibilité de l'individu vis-à-vis des rayons ultra-violet.

Rost a déjà remarqué que l'irradiation est suivie de l'accoutumance quel que soit le degré de pigmentation de la surface irradiée.

Les travaux très remarquables de Keller ont définitivement tranché la question. Il a étudié systématiquement les variations de la photosensibilité au cours et après une série d'irradiations en déterminant de temps en temps le seuil d'érythème. Dans une de ses expériences, Keller a irradié un côté du dos de plusieurs personnes à des doses croissantes, il a recherché ensuite de semaine en semaine la photosensibilité des deux côtés du dos, pour déterminer le rapport entre les doses nécessaires pour provoquer le même degré d'érythème sur les deux côtés. Ce rapport indique le degré de l'accoutumance de la surface irradiée. S'il fallait 3 fois autant de temps sur la partie irradiée pour obtenir le seuil d'érythème, il était évident que la photosensibilité est tombée à $1/3$ de sa valeur normale. Keller notait en même temps les variations d'intensité de la pigmentation, en faisant reproduire exactement la

teinte de la peau par un peintre. Le résultat de ses recherches montrait nettement qu'il n'y a aucun rapport étroit entre accoutumance et pigmentation. En effet, la courbe de la pigmentation n'est nullement parallèle avec la courbe de la photosensibilité. Chez quelques individus examinés par Keller la pigmentation diminuait notablement et l'accoutumance ne diminuait pas. Chez d'autres, au contraire, l'accoutumance diminuait, sans qu'on ait pu observer un changement dans la pigmentation. Après 6-7 semaines l'accoutumance n'existait plus chez la plupart des sujets examinés, la photosensibilité est donc redevenue normale, malgré la persistance de la pigmentation.

En général, la pigmentation commence à diminuer vite après cessation des irradiations, l'accoutumance par contre diminue lentement. Après certain temps la dépigmentation cesse, mais l'accoutumance continue à diminuer et disparaît quand la pigmentation est encore intense.

Dans une autre expérience, Keller irradie le bras d'une personne ayant une partie du bras très fortement pigmentée par suite d'irradiations antérieures. Il applique la même dose sur cette surface et sur une surface voisine, non pigmentée et il constate l'apparition d'un érythème d'intensité et de durée égales sur les deux surfaces. La pigmentation n'a donc pas provoqué une modification locale de la photosensibilité.

Les travaux de Keller montrent nettement que la

pigmentation provoquée par les rayons actiniques ne peut pas être la cause de l'accoutumance. Ces deux phénomènes varient indépendamment l'un de l'autre, le degré de la pigmentation ne donne donc aucune indication sur le degré de la photosensibilité.

D'après les expériences de Keller, plus les réactions érythémateuses étaient fortes, plus marquée est l'accoutumance aussi. Si les réactions sont faibles, la photosensibilité ne diminue que de très peu. Les individus les plus photosensibles s'adapteront donc le plus vite aux rayons. Après quelques irradiations tous les sujets présenteront à peu près la même photosensibilité.

La durée de l'accoutumance était en général de 6 à 7 semaines mais dans quelque cas la sensibilité redevient normale beaucoup plus rapidement. D'après Keller les sujets très photosensibles, dont l'accoutumance apparaît plus rapidement, perdent aussi plus rapidement cette accoutumance que les personnes moins photosensibles. Conclusion : si en général il faut tenir des intervalles de 6 à 7 semaines entre les séries d'irradiations, chez les personnes à photosensibilité très élevée on peut raccourcir cet intervalle et recommencer les irradiations après une interruption de 3-4 semaines.

Le nombre des irradiations doit dépendre aussi de la variation de la photosensibilité. D'après les expériences de Keller, après 12-15 séances la photosensibilité du sujet est pratiquement nulle, les plus for-

tes doses ne provoquent plus l'érythème et les autres effets de l'irradiation manquent également. Il serait tout à fait inutile de continuer le traitement : si le résultat désiré n'est pas encore atteint, on recommencera les séances après un intervalle de six semaines quand la peau a déjà recouvré sa sensibilité normale.

Chez les individus très sensibles, l'accoutumance est plus rapide : après 6-7 séances la diminution de la photosensibilité est déjà très considérable. Aux sujets à photosensibilité très élevée il faut donc faire moins d'irradiations par série qu'habituellement et commencer une nouvelle série 3-4 semaines plus tard si c'est nécessaire.

L'étalonnage de la photosensibilité individuelle permet donc à l'actinologiste non seulement de déterminer la première dose nécessaire et suffisante, mais encore de conclure approximativement combien de séances faut-il donner dans une série et quel intervalle faut-il intercaler entre les séries. On peut donc établir à l'aide de la mesure de la photosensibilité — au lieu d'un schéma impossible en actinothérapie — un plan de traitement individuellement approprié à chaque sujet.

PHOTOSENSIBILISATION
SUBSTANCES
PHOTOSENSIBILISATRICES

Si par une méthode quelconque, on augmente la photosensibilité d'un sujet (abaissement du seuil d'érythème) on dit que l'individu est *photosensibilisé*. Le phénomène même s'appelle *photosensibilisation*.

Il y a beaucoup de méthodes pour sensibiliser un individu. L'*hydrothérapie*, par exemple : un bain chaud avant la séance abaisse sensiblement le seuil d'érythème.

Nous avons fait l'expérience suivante : nous avons lavé au savon et à l'eau chaude la moitié droite du dos d'un sujet adulte, et nous avons fait en outre une friction alcoolique énergique ce côté-ci. Ensuite, nous avons recherché le seuil d'érythème de chaque côté, en irradiant de chaque côté 6 ouvertures de 2 cm. $\times$ 2 cm. à des doses croissantes de $1/2$, 1, $1\ 1/2$, 2, $2\ 1/2$, et 3 minutes d'une distance d'un mètre. Nous avons lu le résultat après 24 heures. A droite : seuil d'érythème obtenu en 1 minute et demie, à gauche : en 2 minutes et demie. Il y avait donc

abaissement du seuil d'érythème de 40 %, donc photosensibilisation dans cette proportion.

Comme les bains et les lotions augmentent la photosensibilité par l'hyperémisation de la peau, on a essayé l'effet d'autres traitements hyperémisants aussi. On a vu ainsi que la diathermie, les courants de haute fréquence, l'irradiation par *des rayons caloriques* (thermothérapie) sensibilisent aussi la peau pour les ultra-violets. L'effet de la *chaleur radiante lumineuse* ou des rayons infra-rouges est d'ailleurs très discuté. Plusieurs auteurs pensent que les infra-rouges et les ultra-violets ont une action antagoniste (Pech), la chaleur diminuerait la photosensibilité. D'après la majorité des auteurs (Bach, Jesionek, etc.), une petite dose de chaleur radiante lumineuse, par exemple irradiation simultanée avec la lampe Sollux et lampe à rayons ultra-violets accroît légèrement la sensibilité cutanée. En Allemagne, d'ailleurs, l'association de ces deux traitements est systématiquement employée. Par contre, la chaleur radiante à fortes doses : 1-2 heures avec la grande lampe Sollux après la séance diminue plutôt la photosensibilité.

Il existe enfin toute une série de substances (surtout de substances fluorescentes) qui, introduites dans l'organisme, provoquent la photosensibilisation. Les premières observations sur l'action photodynamique des substances fluorescentes appartiennent à von Tappeiner qui a étudié expérimentalement vers 1900 avec Iodlbauer l'action des

substances des groupes de la fluorescéine (éosine, érythrosine, etc.), antraquinone, acridine, thyophénilamine, etc., sur les paramécies, sur les ferments et sur les toxines. En France, Ledoux-Lebard a étudié l'action de l'éosine sur les paramécies. Si la lumière agit sur une solution de fluorescéine ou éosine contenant de paramécies, la culture sera détruite rapidement. La même culture, dans la même solution n'est nullement influencée, si on a soin de maintenir la solution en obscurité pendant la durée de l'expérience.

Hausmann a expérimenté l'action de l'hématoporphyrine sur des souris. En injectant de l'hématoporphyrine et en soumettant ensuite les souris à l'irradiation, il a observé des accidents d'autant plus redoutables (pouvant aller jusqu'à la mort : apoplexie lumineuse), que l'intervalle entre l'introduction de l'hématoporphyrine et l'irradiation était plus courte et que celle-ci était plus intense.

Marceron recherchait méthodiquement l'action sensibilisatrice du jaune d'acridine (chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine) sur l'organisme humain. L'impulsion à ce travail a été donnée par les observations de Jausion qui a constaté une véritable petite épidémie de « coups de soleil » chez des soldats blennorragiques traités par des injections intraveineuses de jaune d'acridine. Les expériences de Marceron ont montré que l'acridine abaisse le seuil d'érythème et le seuil de vésication dans une proportion de 30 à 50 %, la proportion des temps

entre les seuils restant la même. La photosensibilisation est la plus marquée aussitôt après l'injection du jaune d'acridine et diminue parallèlement à l'élimination de cette substance dans l'urine. S'il s'agit d'une série d'injections, la photosensibilisation atteint son maximum à la fin de la série et persiste plus longtemps, il y a donc une véritable imprégnation de l'organisme par la substance sensibilisatrice.

Les substances photosensibilisatrices ou photodynamiques les plus expérimentées sont des colorants fluorescents. Mais des recherches nouvelles ont démontré que la photosensibilisation est un phénomène biologique très répandu dans le règne végétal et animal, que la chlorophylle, l'hémoglobine, la bile, l'urée, etc., sont aussi des photocatalyseurs.

Les recherches de Neuberg, d'Ostermann, etc., ont montré que des petites doses de substances minérales ont des effets photocatalytiques intenses sur les composants organiques des cellules végétales et animales. Des réactions chimiques sous l'effet de la lumière, comme la transformation des alcools en aldéhydes, ou la destruction du sucre, etc., se font beaucoup plus rapidement en présence d'une quantité minime de différents sels métalliques. D'après Neuberg les substances minérales photosensibilisatrices les plus importantes sont les sels ferriques, les sels de manganèse, de cérium et d'urane.

On comprend aisément l'importance de ces re-

cherches en actinothérapie, si on y pense, que les malades peuvent être soumis pendant la cure actinique à l'action de substances métalliques, Fe, As, Hg, etc. Bien des réactions paradoxales s'expliquent de cette façon. Dans une observation de Bizard et Marceron par exemple, on n'a pas obtenu d'érythème avec une dose de 10 minutes à 80 centimètres du brûleur, et 4 jours plus tard avec la même distance on obtient en 20 minutes, donc avec le double de la dose précédente, non seulement l'érythème, mais une phlycténisation intense. Comme normalement le seuil de vésication est à peu près quinze fois le seuil d'érythème, il est évident que le sujet en question a été sensibilisé dans l'intervalle par une substance inconnue, exogène ou endogène.

Les associations médicamenteuses ont donc une grande importance en actinothérapie, et il est en tout cas nécessaire que l'actinologiste ait connaissance des traitements médicamenteux, auxquels son malade est soumis pendant la série des irradiations.

La photosensibilisation a été utilisée pour des buts thérapeutiques aussi, pour abréger la durée du traitement actinique ou pour renforcer son efficacité. György et Gottlieb ont prescrit l'éosine aux enfants rachitiques traités par les rayons ultraviolets. Ils ont donné 0 gr. 10 d'éosine cristallisée avec 0 gr. 20 de sucre aux repas et ont pu abréger ainsi d'une manière sensible la durée du traitement par les ultraviolets. Ils ont obtenu la guérison en général en moitié de temps que sans sensibilisation.

Jausion a utilisé la photosensibilisation par l'acridine dans le traitement de la pelade, de l'alopecie séborréique, du lupus et de l'acné. Les résultats sont nettement supérieurs à ceux qu'on observe uniquement avec l'actinothérapie.

D'après Bach petites doses de métaux lourds (Fe, Hg, Bi, Cu, Ag, Au) circulant dans le sang suffisent pour augmenter nettement l'effet des rayons ultraviolets sur l'organisme et vice versa la lumière augmente nettement l'effet de ces métaux sur l'organisme.

Ostermann remarquait que l'irradiation simultanée par les rayons ultraviolets augmentait indubitablement l'effet du fer dans les anémies, l'effet du mercure en cas de spécificité, l'effet de l'or (aurocanthan, krysolgan) dans la tuberculose pulmonaire et l'effet du cuivre (Lekutyl) en cas de tuberculose chirurgicale. Ostermann a vu des améliorations étonnantes en cas de septicémie, pneumonie grip-pale, etc., de l'association des injections d'argent colloïdal et des rayons ultraviolets. Il prédit sur ce terrain un grand avenir à l'actinothérapie.

D'après Dufestel l'effet heureux du manganèse et du fer colloïdal pendant le traitement actinothérapique des anémies et asthénies s'explique par un phénomène analogue à la photosensibilisation. Les deux médications, au lieu de s'ajouter simplement leurs effets, les multiplient réciproquement.

Spiess et Feldt ont observé de beaux résultats de l'association de l'uvéthérapie et de l'aurocanthan

dans des cas de tuberculose où les ultraviolets seuls sont restés sans effet.

La sensibilisation de la peau par des injections intracutanées d'une solution d'érythrosine n'a pas donné des résultats à Neisser et Dreyer. Il faut donc que le contact entre la substance sensibilisatrice et les cellules soit plus intime, que la substance circule dans le sang même.

Le badigeonnage d'ulcérations cutanées avec une solution d'éosine à 5 % a augmenté néanmoins la photosensibilité dans les expériences de Jesionek, si les tissus malades étaient suffisamment imbibés de la solution. Autrement le simple badigeonnage de la surface cutanée n'a aucun effet, ou diminue même la photosensibilité en arrêtant une partie des rayons actifs (Marceron).

L'explication de la photosensibilisation a donné naissance à de nombreuses hypothèses. Plusieurs auteurs ont pensé que la lumière transforme la substance sensibilisatrice en un produit plus actif ou plus toxique. C'est l'explication donnée en 1902 par Ledoux-Lebard dans son travail sur l'influence de la lumière sur la toxicité de l'éosine. Il a observé que les solutions d'éosine exposées préalablement au soleil entravaient le développement des paramécies dans l'obscurité aussi, tandis que la même solution préparée et maintenue à l'obscurité n'exerçait aucun effet. Von Tappeiner a retrouvé les mêmes différences dans l'effet des solutions irradiées ou non, mais il a prouvé que ces différences proviennent

des différences de température (la solution exposée au soleil est plus chaude de quelques degrés) et si on a soin d'égaliser la température, on n'observe plus aucune différence appréciable.

D'autres auteurs ont supposé que c'est la lumière fluorescente émise par la substance sensibilisatrice qui explique la photosensibilisation. Cette hypothèse est certainement fausse. D'abord toutes les substances sensibilisatrices ne montrent pas de fluorescence (par exemple les sels métalliques), ensuite les expériences de von Tappeiner sur les paramécies ont prouvé que la lumière fluorescente elle-même n'a aucune action.

L'hypothèse, la seule vraisemblable, est que la substance sensibilisatrice agit comme un catalyseur qui accélère par sa présence les réactions que la lumière provoque dans les cellules. La réaction reste la même, il faut seulement une dose de lumière plus petite pour obtenir le même effet, qu'on a obtenu par une dose beaucoup plus grande sur un organisme non sensibilisé. En cas de photosensibilisation l'action de la lumière sur la peau, sur la calcémie et sur la phosphatémie, sur la pression artérielle, etc., reste la même, seul le facteur « temps » est abaissé.

Cette hypothèse n'explique pas d'ailleurs non plus la mode d'action intime de la substance sensibilisatrice, et nous ne pourrions pas espérer d'expliquer d'une manière satisfaisante ce phénomène, jusqu'à ce que le mode d'action de la lumière n'est

pas mieux connue. Comment la lumière agit-elle ? Par quels phénomènes photochimiques intra-cellulaires ? Ce n'est que quand nous pourrons répondre avec certitude à ces questions, que nous pourrons résoudre celle-ci : comment ces phénomènes sont intensifiés et accélérés par la présence de la substance photosensibilisatrice ?

.

ACCIDENTS DE LA PHOTSENSIBILITÉ. MALADIES DE LUMIÈRE.

Dans ce chapitre nous exposerons brièvement les maladies et les accidents dus à la photosensibilité ou à la photosensibilisation.

Il y a d'abord des *accidents aigus* : par exemple des cas de « coups de soleil » au cours d'un traitement par des substances sensibilisatrices. Jausion et Marceron, Rathery et Marie ont publié plusieurs cas analogues au cours d'injections de jaune d'acridine. Ces malades présentaient des érythèmes très intenses, avec œdème et prurit, sur le visage et sur les mains, donc sur les téguments exposés à la lumière solaire. Quelques malades présentaient une récurrence de l'érythème après chaque injection d'acridine.

Dans ce groupe d'accidents nous pouvons mentionner encore les poussées aiguës d'érythème chez des malades atteints de pellagre ou d'hématoporphyrinurie chronique, où on observe des gangrènes cutanées dans les régions exposées à la lumière.

Il y a ensuite des cas très rares d'accidents aigus, exactement superposables aux phénomènes anaphylactiques : accidents après exposition minime à

dose homéopathique, qui apparaissent en général sur terrain arthritique. C'est l'urticaire solaire, dont Pasteur Valléry-Radot, Blamontier, J. Besançon et Saidmann ont publié un exemple typique. L'éruption urticarienne apparaît non seulement dans les régions irradiées, mais en même temps dans les régions non exposées à la lumière aussi. En outre on observe fréquemment une réaction générale, asthénie et élévation de température. Quelques semaines après ces accidents anaphylactiques la peau est immunisée, l'urticaire ne se reproduit plus après exposition à la lumière, ou après de fortes doses on observe le coup de soleil typique.

La multiplication des accidents aigus finit par déterminer de l'irritation chronique de la peau, de l'actinite chronique, de la radiolucite (Gougerot).

Les poussées aiguës de pellagre, hydroa vaccini-forme, laissent à la longue des pigmentations chroniques, des cicatrices, des scléroses. La photosensibilité exagérée de ces sujets favorise l'actinite chronique, dont le terme extrême est le xéroderma pigmentosum, certaines kératoses séniles.

L'existence de ces accidents et de ces maladies doit être connue par le médecin, parce qu'évidemment l'actinothérapie est contre-indiquée dans ce cas. Irradier un cas de xéroderma pigmentosum ou un cas de hydroa vaccini-forme est une erreur grave de la part du médecin.

Il est intéressant de citer ici la conception de Marceron sur les phénomènes de photo-sensibilisa-

tion. Il distingue deux choses dans l'action de la lumière sur les téguments : le *phototraumatisme* et la *photoémanation*. Le phototraumatisme provoque le coup de soleil, l'érythème actinique, mais l'énergie lumineuse se transforme dans les cellules en quelque chose qui se répand dans l'organisme et y produit des effets thérapeutiques ou toxiques. Ce « quelque chose » est désigné par Marceron par le nom de *photoémanation*.

Le *phototrauma* a un ordre immuable dans la succession des accidents : érythème, œdème, vésication selon la durée de l'irradiation, suivis de pigmentation. Si la photosensibilité est exagérée, le phototrauma agit de la même manière, la succession des accidents reste la même, seul le temps nécessaire à l'apparition des accidents sera diminué. C'est la *photosensibilisation vraie*, l'*ortho-photocatalyse*.

La *photoémanation* par contre agit comme une toxine, elle peut déterminer des phénomènes d'intoxication, elle peut produire des réactivations comme une toxine. La sensibilisation à la photoémanation détermine des phénomènes de choc, d'anaphylaxie, semblables à l'anaphylaxie observée après l'introduction parentérale d'albumines hétérogènes dans l'organisme. C'est la *fausse photosensibilisation*, *pseudo-photocatalyse* ou *photoanaphylaxie*.

Il est évident que les deux phénomènes peuvent se combiner. L'action prolongée des deux phénomènes provoque des irritations chroniques, où il est

impossible à distinguer ce qui revient à chacun de ces mécanismes. C'est la *photosensibilisation chronique*.

Les exemples les plus typiques pour l'orthophotocatalyse sont fournis par l'effet des substances fluorescentes. Les cas d'hématoporphyrinurie, de pellagre entrent aussi dans cette catégorie. Dans cette dernière maladie la substance sensibilisatrice n'est pas connue.

Les phénomènes de *phototropisme* entrent aussi dans le cadre de phototraumatisme. Imbert et Marceron ont publié un cas d'érythème morbilliforme au cours d'un traitement par les injections intraveineuses d'acridine. L'éruption a montré un phototropisme positif, le phototrauma a donc servi de point d'appel à l'érythème. Le phototropisme joue peut être un rôle dans l'érythème polymorphe, dans quelques intoxications médicamenteuses et dans certaines fièvres éruptives. La lumière semble activer les éruptions dans la variole, par contre la lumière rouge, ou la désensibilisation par le xylol a une action favorable.

La *photoanaphylaxie* a comme exemple typique l'*urticaire solaire*, mais elle joue certainement un rôle dans la réactivation de foyers latents, de lésions torpides. C'est la *photo-réactivation* qui est la cause de la plus grande partie des accidents observés au cours de l'actinothérapie. Marceron croit même à l'existence de réactivations locales, de véritables réactions de Herxheimer sous l'effet de la lumière.

La photoémanation peut produire des phénomènes de *biotropisme* aussi ; on a déjà quelques observations de maladies éruptives survenues au cours de l'actinothérapie.

En résumé, Marceron classe ainsi les accidents de photosensibilité :

Phénomènes attribuables au *phototrauma* :

Orthophoto catalyse.

Phototropisme.

Phénomènes attribuables à la *photoémanation* :

Photo-anaphylaxie.

Photo-réactivation.

Photo-biotropisme.

DESENSIBILISATION

Du point de vue théorique il est très intéressant à signaler qu'on peut diminuer expérimentalement la photosensibilité. Il y a des substances *antiphotosensibilisatrices*, dont la plus employée est la résorcine, qui diminue beaucoup la susceptibilité cutanée pour les ultra-violets. On l'administre en ingestion, à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30. Neuberg n'a pas vu de réactions cutanées par l'actinothérapie chez des sujets traités par la résorcine. Marceron a pu éviter les récides du coup de soleil par l'administration de résorcine chez des malades sensibilisés par le jaune d'acridine. Ce fait est d'autant plus intéressant que la résorcine elle-même est une substance fluorescente, c'est donc aussi un argument contre l'hypothèse qui veut expliquer la photosensibilisation par l'action de la lumière fluorescente.

En pratique actinothérapique la désensibilisation ne joue pas un rôle important. Si l'étalonnage biologique nous révèle une photosensibilité particulièrement élevée, rien n'est plus facile que de diminuer la dose, en faisant l'irradiation d'une distance plus grande et pour un temps moindre que d'habitude.

Par contre, on devrait essayer la désensibilisation dans les maladies de lumière, dans l'hydroa vacciniforme, dans le xéroderma pigmentosum, etc., en même temps qu'on prescrira l'usage de pommades anti-actinique : Zeozon, Antilux, etc.

CONCLUSIONS

1° L'étude de la sensibilité de l'épiderme à la lumière (photosensibilité) montre des variations individuelles considérables ;

2° Pour éviter l'application aveugle du médicament très actif qu'est la lumière, il faut avant chaque traitement pratiquer l'étalonnage de la sensibilité du sujet ;

3° La dosimétrie (mesure de l'intensité lumineuse) ne peut pas remplacer le test sensito-métrique (mesure de la sensibilité de l'épiderme) ;

4° De même que la photosensibilité, l'accoutumance varie beaucoup suivant les individus. En général après 12-15 séances la photosensibilité est devenue minime et il faut 6 à 7 semaines pour qu'elle redevienne normale. Keller montre que plus la photosensibilité du sujet est élevée, plus son accoutumance est rapide. Elle est déjà complète après 6-7 séances et ne dure que 3-4 semaines ;

5° Il existe des substances — surtout les substances fluorescentes — qui, injectées dans l'organisme, augmentent la photosensibilité. La photosensibilisation commence à jouer un rôle important en thérapeutique. C'est elle qui explique les succès

manifestes de l'association de l'actinothérapie et de la chimiothérapie;

6° La photosensibilisation explique aussi une grande partie des accidents observés au cours de l'actinothérapie;

7° En cas d'accidents photo-anaphylactiques ou dans les maladies de lumière on peut désensibiliser par des antiphotosensibilisateurs, comme la résorcine.

Dans la pratique actinothérapique la désensibilisation provoquée par des médicaments n'est pas utilisée du fait :

a) Qu'en cas de maladies de lumière la cure de lumière est contre-indiquée;

b) Qu'en cas de simple sursensibilité il suffit de diminuer convenablement les doses.

Le Président de la thèse,

GOUGEROT

Vu : Le Doyen,

ROGER

*Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Azam.* — De la photosensibilisation. Thèse de Paris, 1927.
- Bach.* — Anleitung und Indikationem für Bestrahlungen mit der
Quartzlampe « Künstliche Höhensonne ». Leipzig, 1925,
Kabitzsch, 14-15^e éd.
- Bizard et Marceron.* — Les accidents de l'uvéothérapie (Monde
Médical, 15 mai 1927).
- Dufestel.* — Ultra-violets et chaleur radiante. Paris, 1928. Amé-
dée Legrand).
- Gougerot.* — Les radiolucides (Journal des praticiens, 18 et
25 nov. 1922).
- György et Gottlieb.* — Verstärkung der Bestrahlungstherapie
der Rachitis durch orale Eosinverabreichung (Klin.
Wochenschrift, n° 21, 9 juill. 1923).
- Haussmann.* — Grundzüge der Lichtpathologie (Wien, 1923,
Urban et Schwarzenberg).
- Über die giftige Wirkung der Hæmatoporphyrins auf
Warmblüter bei Belichtung (Wien. Klin. Wochens-
chrift, 1909, n° 22).
- Jansion et Marceron.* — Le coup de lumière acridinique (Soc.
derm. et syph., juillet 1925).
- Jesionek et Rothmann.* — Irrtümer der Lichttherapie (En Gra-
shey. Irrtümer der Röntgendiagnostik und Strahlenthe-
rapie. Leipzig, Thieme, 1924).
- Keller.* — Sur l'action des rayons ultra-violets sur la peau avec
considérations spéciales sur le dosage (Strahlenthé-

rapie, t. XVI, 1923 et t. XVII, 1924 et Klin. Wochenschrift, n° 42, nov. 1923).

Marceron. — Contribution à l'étude de la photo-sensibilisation par les substances fluorescentes, Thèse de Paris, 1925.

Marceron et Imbert. — Un cas d'érythème morbilliforme au cours d'un traitement par injections intraveineuses de jaune d'acridine (Soc. dermat. et syph., nov. 1927).

Marceron. — Essai de classification des phénomènes de photo-sensibilisation et de quelques faits connexes (Paris Médical, 17 déc. 1927).

Ledoux-Lebard. — Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine (Annales de l'Institut Pasteur, t. XVI, 1902).

Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier, Besançon (J.) et Saidman. — Urticaire solaire (Soc. méd. des hôp., 25 juin 1926).

Pilling. — Rachitisbehandlung durch Quartzlampe mit Sensibilisierung durch Eosin (Deutsche med. Wochenschrift, n° 47, 1924).

Rathery et Marie. — Coup de soleil acridinique (Soc. méd. des hôp., 9 juillet 1926).

Saidman. — Les rayons ultra-violets et associés en thérapeutique. Paris, 1927, Doin.

Tappeiner et Jodlbauer. — Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Gesammelte Untersuchungen über die photodynamische Erscheinung (Vogel, Leipzig, 1907).



